



## Медикаментозна терапія вегетативної дисфункції у дітей

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2020;15(1):42-48. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.196757

**Резюме.** У літературному огляді надані загальні уявлення про розлади вегетативної нервової системи, або вегетативну дисфункцію, у дитячому віці. Синдром вегетативної дисфункції є однією з найпоширеніших патологій серед популяції дітей, яка зустрічається у кожній третій дитині, а у 17–20 % дітей з часом може стати основою розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, бронхіальної астми, частих респіраторних інфекцій. Пізня діагностика та неадекватне лікування вегетативної дисфункції можуть призвести до значного зниження якості життя та розвитку нервово-психічних і соматичних захворювань. Лікування синдрому вегетативної дисфункції вимагає комплексного та індивідуального підходу в кожному конкретному випадку. Застосування рослинних препаратів є одним з ефективних і безпечних методів медикаментозної терапії вегетативної дисфункції у дітей та підлітків. Безліч клінічних досліджень з використанням фітопрепарату, до складу якого входять таурин, густий екстракт пустирника (*Leonurus cardiaca*), густий екстракт плодів глоду (*Crataegus oxyacantha* L.), при лікуванні вегетативної дисфункції у дітей показали достатню ефективність і безпеку його застосування. Вплив терапії препаратом, до складу якого входять таурин, густий екстракт пустирника (*Leonurus cardiaca*), густий екстракт плодів глоду (*Crataegus oxyacantha* L.), на стан серцево-судинної системи при лікуванні вегетативної дисфункції у дітей характеризується: нормалізацією частоти серцевих скорочень, систолічного, діастолічного і середнього артеріального тиску, нормалізацією циркадного ритму (збільшенням числа дітей із нормальним циркадним типом артеріального тиску — *dippers*), зменшенням імовірності виникнення непароксизмальної тахікардії, відновленням збудливості водія ритму, зниженням прояву синдрому ранньої реполяризації шлуночків. Таким чином, фітопрепарат, до складу якого входять таурин, густий екстракт пустирника (*Leonurus cardiaca*), густий екстракт плодів глоду (*Crataegus oxyacantha* L.), можна вважати препаратом первинного вибору при лікуванні синдрому вегетативної дисфункції, що супроводжується схильністю до розвитку артеріальної гіпертензії.

**Ключові слова:** вегетативні розлади; діти; лікування

### Вступ

Розлади вегетативної нервової системи, або вегетативна дисфункція (ВД, рубрика G.90 за МКХ-10), — це захворювання організму, що характеризується симптомокомплексом розладів психоемоційної, сенсомоторної і вегетативної активності, пов'язаних із порушеннями вегетативної регуляції діяльності різних органів і систем.

Провідними соматичними ознаками ВД є симптоми розладу серцево-судинної системи [4, 16, 20, 21].

Згідно з уявленнями деяких вчених, вегетативні порушення в дітей і підлітків є проявом хвороби адаптації, в основі якої лежить дезінтеграція центральних регуляторних механізмів мозку [15]. Вегетативна дисфункція стає одним з найпоширеніших захворювань серед підлітків. Поширеність ВД у дітей коливається від 20 до 82 % [16]. Вегетативні порушення відзначаються в кожній третій дитині, а в 17–20 % дітей із часом можуть стати основою розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, бронхіальної астми, частих

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 1 й медичної генетики, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexabatur@i.ua

For correspondence: Olexsandr Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabatur@i.ua

Full list of author information is available at the end of the article

респіраторних інфекцій тощо [5, 16, 19, 33]. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) порушення, що відповідають ВД, розглядаються в таких рубриках:

F 45.3 Соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи;

G 90 Розлади вегетативної нервової системи;

G 90.8 Інші розлади вегетативної нервової системи;

G 90.9 Розлади вегетативної нервової системи не уточнені [7, 8].

До методів лікування ВД відносять: корекцію психоемоційної сфери; модифікацію способу життя; медикаментозну терапію, фізіотерапевтичні методи й санаторно-курортне лікування [2].

Медикаментозні підходи до лікування ВД у дітей і підлітків у даний час залишаються складною та актуальною проблемою. Застосування рослинних препаратів є одним з ефективних і безпечних методів медикаментозної терапії ВД у дітей і підлітків.

## Медикаментозна терапія вегетативної дисфункції

Дітям і підліткам із ВД рекомендується призначення медикаментозної терапії при неефективності заходів, спрямованих на модифікацію способу життя. Препаратами вибору початкової терапії ВД вважають рослинні лікарські засоби [8]. Серед різноманітних медикаментозних препаратів, що рекомендуються при лікуванні ВД у дітей і підлітків, особливе місце посідає Кратал для дітей (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), який має седативну, кардіо- і нейропротекторну дію. Інгредієнтами препарату Кратал для дітей є: таурин, густий екстракт собачої кропиви (*Leonurus cardiaca*), густий екстракт плодів глоду (*Crataegus oxyacantha* L.) (в одній таблетці 433,5 мг, 43,5 і 21,5 мг відповідно) [1, 3].

### Таурин

Основним компонентом препарату Кратал для дітей є таурин.

Таурин (2-аміноетансульфонова кислота) був уперше виявлений у 1827 році як компонент жовчі бика і являє собою сірковмісну напівнезамінну амінокислоту. В основному таурин синтезується в печінці й нирках та ідентифікується в більшості інших клітин і тканин, включно з мозком, сітківкою, серцем, плацентою, лейкоцитами і м'язами. Таурин у більшості клітин організму людини присутній у дуже високих концентраціях, наприклад, більше ніж половина всієї маси вільних амінокислот у серцевому м'язі припадає на таурин [32, 37]. Його дефіцит не тільки викликає розвиток патологічних станів, а й скорочує тривалість життя в експериментальних тварин [35].

Таурин справляє численні і різноспрямовані ефекти, що впливають на фундаментальні метаболічні події в клітині (табл. 1) [30, 32].

Таурин має антидепресивну, анксиолітичну, кардіотропну, антигіпертензивну й протизапальну дію. Прийом таурину запобігає зниженню когнітивних функцій.

### Антидепресивна й анксиолітична активність таурину

Наведені переконливі дані, що таурин чинить антидепресивну й анксиолітичну дію. В експериментальних дослідженнях встановлено, що призначення таурину при етанол-індукованій депресії ЦНС у щурів супроводжується збільшенням тривалості сну. Таурин у стрес-індукованих депресивних щурів запобігає порушенню просторової пам'яті й розвитку підвищеної тривожності. Призначення таурину приводило до зниження концентрації дофаміну, 5-гідрокситриптаміну й норадреналіну і підвищенню вмісту глутамату, кортикостерону, фактора росту фібробластів 2, фактора росту ендотелію судин і активності експресії нейротрофічного фактора в тканині мозку [37, 51].

### Кардіотропна, антиаритмічна й гіпотензивна дія

Таурин має антиаритмічну, хронотропну й інотропну активність. Продемонстровано, що таурин при серцевій недостатності чинить помірну позитивну інотропну дію, сприяє діурезу, натрійурезу, інгібує дію норепінефрину й ангіотензину II [23, 36]. Навіть короткі курси терапії таурином сприяють покращанню гемодинаміки в пацієнтів із серцевою недостатністю [23].

Таурин має виражену антиаритмічну активність, в основі якої лежить його здатність модулювати вміст іонів  $K^+$ ,  $Na^+$  і  $Ca^{2+}$  [43].

Застосування таурину запобігає розвитку гіпертонії в експериментальних тварин за рахунок зниження внутрішньоклітинної концентрації іонів  $Ca^{2+}$ , інгібування оксидативного стресу, симпатичної активності, а також збільшення діурезу [25, 43].

Таурин активує рецептори ГАМК, локалізовані на ендотеліальних клітинах, що призводить до розвитку вазодилатації і зниження артеріального тиску [45]. Антигіпертензивний ефект терапії таурином вище у хворих з більш високим артеріальним тиском, ніж у пацієнтів з більш низьким артеріальним тиском [47].

Здатність таурину чинити антидепресивну, анксиолітичну, кардіотропну й гіпотензивну дію обґрунтовує можливість його застосування при ВД у дітей і підлітків як патогенетичного лікарського засобу.

### Екстракт собачої кропиви (*Leonurus cardiaca*)

Екстракт собачої кропиви містить численні активні речовини, у тому числі фуранові дитерпени (лабдани), алкалоїди (стахідрин), стерини, іридоїди, флавоноїди, тритерпеноїди урсанового ряду, антоціани, урсолову кислоту, холін, дубильні речовини, деривати кавової кислоти, органічні кислоти, вітаміни (А, Е, С), солі біометалів тощо.

Різні біологічно активні речовини, які містяться в екстракті собачої кропиви, забезпечують його широкий спектр дії. Екстракт собачої кропиви має антиоксидантну, седативну, нейропротекторну, кардіотропну, гіпотензивну, спазмолітичну, антиангінальну, сечогінну, протисудомну дію [1, 31].

Антиоксидантна дія

Продемонстровано, що екстракт собачої кропиви за рахунок вмісту кверцетину чинить могутню антиоксидантну дію [54]. Екстракт собачої кропиви високоефективний як скавенджер вільних радикалів і селективно підтримує активність супероксиддисмутази й глутатіонпероксидази, при цьому пригнічуючи продукцію малонового діальдегіду [1].

Седативна дія

Седативний ефект екстракту собачої кропиви в 2–3 рази перевершує дію валеріани [6, 50].

Нейропротекторна дія

Нейропротекторна дія екстракту собачої кропиви в основному обумовлена активністю леонурину, що пригнічує генерацію кисневмісних активних метаболітів. Також леонурин підвищує експресію ендотеліального фактора росту судин (vascular endothelial growth factor — VEGF) у нейронах, астроцитах і ендотеліальних клітинах [53].

Кардіотропна, гіпотензивна дія

Застосування екстракту собачої кропиви при серцево-судинних захворюваннях є однією з основних сфер

використання продуктів собачої кропиви в клінічній медицині [29].

Урсолова кислота екстракту собачої кропиви, викликаючи роз’єднання окисного фосфорилювання в мітохондріях кардіоміоцитів, має виражену кардіопротекторну дію [40].

Екстракт собачої кропиви діє як змішаний антагоніст каналів I<sub>CaL</sub> (L-type calcium current), I<sub>Kr</sub> (rapid delayed rectifier current) і I<sub>f</sub> (funny current, recorded in sinoatrial node cells from guinea pigs), викликаючи антиангінальний і антиаритмічний ефекти [42]. Лавандуліфоліозид екстракту собачої кропиви дає негативний хронотропний ефект, подовження інтервалів P-Q, Q-T і комплексу QRS, зниження артеріального тиску, а леонурин чинить вазодилатуючу дію, зумовлюючи зниження артеріального тиску [1]. Стахідрин екстракту собачої кропиви сприяє активності ядерного фактора NFE2L2 (nuclear factor, erythroid 2 like 2), індукції гуанозинтрифосфатциклогідролази 1 (GTPCH1) і дигідрофолатредуктази (DHFR) і збільшенню біодоступності тетрагідробіоптерину (BH4) і оксиду азоту, що перешкоджає розвитку ендотеліальної дисфункції [52].

Тривале застосування препаратів собачої кропиви призводить до зниження систолічного й діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, по-

Таблиця 1. Механізми дії таурину

Механізм дії	Ефект
Нейтралізація хлорноватистої кислоти з утворенням тауринхлораміну Кон’югування з уридином tRNA <sup>Leu</sup> (UUR) у мітохондріях і пригнічення генерації супероксиду Генерація АТФ за рахунок посилення продукції мітохондріального білка ND6 Інгібування проникності мітохондріальної мембрани	Антиоксидантний, протизапальний
Активация NADH Відновлення жирних кислот Кон’югування жовчних кислот, що полегшує всмоктування ліпідів у кишечнику	Нормалізація енергетичного обміну
Модулювання транскрипції генів, асоційованих із метаболізмом Модулювання транскрипції генів, що сприяє довголіттю Модулювання фосфорилювання протеїнів	Зміна транскриптоми
Зниження рівня стресу ендоплазматичного ретикулуму (ER) за рахунок покращання фолдингу білків Зменшення ризику розвитку інсульту головного мозку Захист нейронів	Пригнічення активності стресу ER Нейропротекція
Захист ЦНС за рахунок збудження GABA <sub>A</sub> - і NMDA-рецепторів Інгібує судоми за рахунок зв’язування з рецептором ГАМК і підвищення рівня декарбоксилази глутамінової кислоти	Пригнічення судомної активності
Запобігає загибелі кардіоміоцитів за рахунок активації убіквітин-протеасомної системи і механізмів автофагії Інгібує токсин-опосередковану автофагію	Кардіопротекція
Захист тканин серця і мозку під час інфаркту міокарда та інсульту за рахунок зменшення перевантаження іонами Ca <sup>2+</sup> Захист нейронів головного мозку під час епілепсії за рахунок індукції Ca <sup>2+</sup> -зв’язуючих протеїнів Захист нейронів від токсичної дії глутамату	Нормалізація гомеостазу Ca <sup>2+</sup> , кардіо- і нейропротекція

кращання психоемоційного статусу за рахунок зменшення проявів занепокоєння, емоційної лабільності, порушень сну [44].

### **Екстракт плодів глоду (*Crataegus oxyacantha* L.)**

Екстракт плодів глоду також містить різноманітні біологічно активні речовини: флавоноїди (гептагідроксифлавіон, вітексин, ізовітексин, вітексин-4'-рамнозид, вітексин-2"-о-рамнозид і його похідні, флавани, апігенин, апігетрин, лютеолін, лютеолін 3',7-диглюкозид, рутозид, гіперозид, рутин, орієнтин, ізоорієнтин, кемпферол, кверцетин і ізокверцитрин), олігомерні проціанідини (катехін і епікатехін, проціанідини B<sub>2</sub>, B<sub>4</sub>, B<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>), інші фенольні сполуки (2,3-дигідро-3,5-дигідрокси-6-метил-4Н-піран-4-он, 1,2-дигідроксибензол, 2-фуранметанол, 3,7,11,15-тетраметил-2-гексаден-1-ол) і фенольні кислоти (хлорогенова, кавові, хінні кислоти); кардіотонічні аміни (фенілетиламін, тирамін, ізобутиламін, О-метоксифенілетиламін), а також тритерпени (урсолові й олеанолові кислоти), жирні кислоти й стероли (β-ситостерол) [9, 41].

### **Антиоксидантна дія**

Фенольні компоненти екстракту плодів глоду обумовлюють його основну антиоксидантну активність. Флавоноїди групи епікатехіну, проціанідини виконують роль скавенджерів вільних радикалів. Урсолова і олеанолова кислоти мають більшу антиоксидантну активність, ніж α-токоферол [1, 46]. Антоціаніни екстракту плодів глоду проявляють у 10 разів вищу антирадикальну активність, ніж аскорбінова кислота [24].

Екстракт плодів глоду підтримує мітохондріальний антиоксидантний статус і запобігає пероксидному пошкодженню мітохондріальних ліпідів і зниженню активності ферментів циклу Кребса, викликаним ізопроterenолом у серці щура [38].

### **Анксиолітична активність**

Екстракт плодів глоду чинить виражену анксиолітичну дію [41].

### **Кардіопротекторна й гіпотензивна дія**

Уперше кардіопротекторний ефект плодів глоду був продемонстрований на ізольованому серці щура, підданому дії аритмічних агентів [27]. Гістопатологічне дослідження також підтвердило кардіопротекторний потенціал плодів глоду [22].

Екстракт плодів глоду викликає позитивний інотропний ефект. Збільшення сили скорочення міокарда обумовлено інгібуванням натрієвого насоса й підвищенням пікової внутрішньоклітинної концентрації Ca<sup>2+</sup> у кардіоміоцитах хворих із застійною серцевою недостатністю [49].

Кардіопротекторний ефект екстракту плодів глоду підтверджений у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні [34]. Результати плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження, проведеного за участю 209 хворих із серцевою недостатністю, показали, що призначення

стандартизованого екстракту плодів глоду в добовій дозі 1800 мг протягом 4 місяців сприяло покращанню переносимості фізичного навантаження [28].

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* продемонстровано, що екстракт плодів глоду індукує ендотеліальну, NO-опосередковану вазорелаксацію шляхом фосфорилювання серинового залишку 1177 молекули eNOS [26]. Проціанідин екстракту плодів глоду викликає розслаблення тонусу судин, індукуючи продукцію циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) в аорті, на той час як його флавоноїди, такі як рутин, вітексин і гіперозид, не виявляють вазодилатуючої активності. Вважають, що проціанідин екстракту плодів глоду має ендотеліальний релаксацийний ефект за рахунок посилення продукції оксиду азоту, імовірно, завдяки активації чутливих до тетраетиламонію K<sup>+</sup>-каналів [39].

Було висловлено припущення, що екстракт плодів глоду інгібує сигнальний шлях каспаз, запобігаючи апоптозу ендотеліальних клітин [48].

Mary C. Tassell і співавт. [48] вважають, що екстракт плодів глоду є безпечним, ефективним, нетоксичним препаратом при лікуванні серцево-судинних захворювань.

### **Клінічна ефективність препарату Кратал у дітей**

У даний час проведені клінічні дослідження використання препарату Кратал для дітей при лікуванні ВД у дітей, що показали достатню ефективність і безпеку його застосування [2].

У кількох дослідженнях, проведених в Інституті педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України під керівництвом професора Л.В. Квашніної, встановлено, що препарат Кратал для дітей при лікуванні ВД у дітей у віці від 6 до 18 років є препаратом вибору [11–14]. Автори показали, що після шеститижневої терапії препаратом Кратал для дітей у хворих зменшилися прояви нейроваскулярного синдрому (головний біль, запаморочення), значно знизилися прояви кардіального синдрому (відчуття прискореного серцебиття), регресували прояви дезадаптації (нормалізувався сон, зникли метеочутливість, дратівливість, емоційна лабільність, втомлюваність). Згідно з отриманими результатами автори постулюють, що препарат Кратал для дітей у комплексному лікуванні дітей з вегетативною дисфункцією чинить нормалізуючий вплив на стан вегетативного балансу й функціонування серцево-судинної системи. Нормалізуючий вплив терапії препаратом Кратал для дітей на стан вегетативної нервової системи (ВНС) проявляється: зниженням активності парасимпатичної і підвищенням активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи; підвищенням адаптативної активності регуляторних механізмів; урівноважуванням процесів збудження й гальмування на тлі зниження церебрального ерготропного впливу й посилення активності сегментарних структур. Вплив терапії препаратом Кратал для дітей на стан серцево-судинної системи характеризується: нормалізацією частоти серцевих скорочень, систолічного, діастолічного й середнього артеріального тиску,



нормалізацією циркадного ритму (збільшенням числа дітей з нормальним циркадним типом артеріального тиску — *dippers*), зменшенням імовірності виникнення непароксизмальної тахікардії, відновленням збудливості водія ритму, зниженням прояву синдрому ранньої реполяризації шлуночків.

В.Г. Майданник із співавт. [17] показали, що призначення дітям із ВД, яка супроводжується артеріальною гіпертензією, препарату Кратал для дітей протягом 30 днів сприяє регресу патологічних проявів із боку ВНС і серцево-судинної системи. Було відзначено, що на тлі терапії препаратом Кратал для дітей покращилося загальне самопочуття, зокрема нормалізувався сон, покращився настрій, знизився рівень стомлюваності, тривожності, дратівливості, відновилися пам'ять і підвищилися рівень концентрації уваги і толерантність до фізичного й розумового навантаження.

Лікування препаратом Кратал для дітей супроводжувалося вірогідним антигіпертензивним ефектом.

## Безпечність

Препарат Кратал для дітей добре переноситься і не викликає побічних реакцій як у дітей, так і в дорослих [1, 10, 18].

## Висновки

Особливістю структури захворювань у дітей і підлітків в даний час є неухильне зростання функціональних захворювань різних органів і систем, у тому числі вегетативної нервової системи. Синдром вегетативної дисфункції є однією з найпоширеніших патологій у популяції дітей, пізня діагностика й неадекватне лікування якої можуть призвести до значного зниження якості життя й розвитку нервово-психічних і соматичних захворювань. Лікування синдрому вегетативної дисфункції вимагає комплексного й індивідуального підходу в кожному конкретному випадку. У той же час дітям із синдромом вегетативної дисфункції доцільно рекомендувати призначення препарату Кратал для дітей. З огляду на те, що препарат Кратал для дітей має широкий спектр терапевтичної дії, достатній рівень ефективності й добрий профіль безпеки, можна вважати його препаратом первинного вибору при лікуванні синдрому вегетативної дисфункції, що супроводжується схильністю до розвитку артеріальної гіпертензії.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## References

1. Babushkina AV. Combined preparation Cratal in therapy of cardiovascular diseases. *Cardiology in Belarus*. 2019;11(3):495–510. (in Russian).
2. Bairamukova MA, Shevchenko PP. Modern methods of treatment of the autonomic nervous system. *Mezhdunar stud nauchn vestn*. 2016;(4-1):53–55. (in Russian).
3. Borysova TP, Abaturov AE. Clinical manifestations and correction of autonomic dysfunction in children and adolescents. *Zdorov'e rebenka*. 2018;13(6):588–594. doi:10.22141/2224-0551.13.6.2018.143165. (in Russian).
4. Varlamova SV. Investigation of separate clinical forms of vegetative dysfunctions in children. *Akademiia pedagogicheskikh idei Novatsiia*. 2018;(6):398–410. (in Russian).
5. Volkova IV. Features of the immune system of 8-14 years-old children with somatoform dysfunction of the autonomic nervous system, often suffering from recurrent infection. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2019;2(4):39–42. (in Russian).
6. Danilov SA, Shtrygol' Slu, Stepanova SI. Motherwort: phytochemical features and new facets of pharmacological properties. *Provizor*. 2011;(9):27–30. (in Russian).
7. Zakharova IN, Tvorogova TM, Pshenichnikova II. Current guidelines for diagnosis and treatment of vegetative dystonia in children and adolescents. *Meditsinskiy sovet*. 2016;(16):116–123. doi:10.21518/2079-701X-2016-16-116-123. (in Russian).
8. Ivkina SS, Zariankina AI, Bubnevich TE. *Sindrom vegetativnoi disfunktsii: uchebno-metodicheskoe posobie [Autonomic dysfunction syndrome: a training manual]*. Gomel: GomGMU; 2018. 24 p. (in Russian).
9. Karomatov ID, Zhalilov NA. Chemical composition and medicinal properties of hawthorn. *Biologiya i integrativnaia meditsina*. 2019;(29):109–141. (in Russian).
10. Kvashnina LV, Ignatova TB, Maydan IS. Timely correction of vegetative homeostasis disorders is the prevention of hypertension development among the children. *Sovremennaya Pediatriya*. 2019;(97):102–110. doi:10.15574/SP.2019.97.102. (in Russian).
11. Kvashnina LV, Ignatova TB, Rodionov VP, Makovkina YuA, Skobenko OV. Experience of using preparation "Kratral for children" for children with neurocirculatory and vegeto-vascular forms of vegetative dysfunction by the results of clinical trial in four messages (Message 1). *Perinatologiya i Pediatriya*. 2012;(50):14. (in Russian).
12. Kvashnina LV, Ignatova TB, Rodionov VP, Makovkina YuA, Skobenko OV. Efficiency of application of the preparation "Kratral for children" for children with neurocirculatory and vegeto-vascular forms of vegetative dysfunction by results of research of the vegetative homeostasis (Message 2). *Perinatologiya i Pediatriya*. 2012;(52):48–52. (in Russian).
13. Kvashnina LV, Ignatova TB, Rodionov VP, Makovkina YuA, Skobenko OV. Experience of the use of "Kratral for kids" in children with neurocirculatory and vegetative-vascular forms of vegetative dysfunction by the results of clinical studies in 4 reports (Report 3). *Perinatologiya i Pediatriya*. 2013;(5):28. (in Russian).
14. Kvashnina LV, Ignatova TB, Rodionov VP, Makovkina YuA, Skobenko OV. Experience of using preparation "Kratral for children" for children with neurocirculatory and vegetovascular forms of vegetative dysfunction by the results of clinical trial in four messages (Message 4). *Perinatologiya i Pediatriya*. 2013;(54):32. (in Russian).
15. Kulikov AM. Somatoform autonomic dysfunction in adolescents: collaboration of an internist and psychotherapist. *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ia detei i podrostkov*. 2009;9(1):69–76. (in Russian).
16. Maidannyk VG, Smiyan OI, Bynda TP, Savelieva-Kulyk NO, authors; Maidannyk VG, editor. *Kliniko-patogenetichna harakterystyka vegetativnykh dysfunktsiy ta i'h likuvannya u ditei: navchal'nyy posibnyk [Clinical and pathogenetic characteristics of autonomic dysfunctions and their treatment in children: a training manual]*. Sumy: SumDU; 2013. 173 p. (in Ukrainian).
17. Maidannyk VG, Mitiuriaieva IA, Hnyloskurenko GV, Sukhodolska ES. New approaches to treatment of vegetative-vascular dysfunction with hypertension. *Buk Med Herald*. 2016;20(77):72–78. (in Ukrainian).
18. Mitchenko EI. Optimization of anti-anginal and anti-hypertensive therapy with Kratal drug. *Cardiology in Belarus*. 2018;(4):589–593. (in Russian).
19. Mikhieieva TM, Nechytailo DYU, Poniuk VV, Fomina TP. Features of the vegetative state and arterial pressure level in children with chronic gastroduodenal pathology. *Zaporozhye Medical Journal*. 2018;20(110):651–654. doi:10.14739/2310-1210.2018.5.141662. (in Ukrainian).
20. Pankov DD, Neudakhin EV, Moreno IG. Somatoformnye rasstroistva i vegetososudistaia distoniia u detei i podrostkov [Somatoform disorders and vegetovascular

dystonia in children and adolescents]. Moscow; 2019. 69 p. (in Russian).

21. Chutko LS, Kornishina TL, Surushkina SYu, Yakovenko EA, Anisimova TI, Volov MB. Syndrome of autonomic dysfunction in children and adolescents. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2018;118(1):43–49. doi:10.17116/jnevro20181181143-49. (in Russian).

22. Afsheen N, Khalil-Ur-Rehman, Jahan N, et al. Cardiotective and Metabolomic Profiling of Selected Medicinal Plants against Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:9819360. doi:10.1155/2018/9819360.

23. Ahmadian M, Dabidi Roshan V, Ashourpore E. Taurine Supplementation Improves Functional Capacity, Myocardial Oxygen Consumption, and Electrical Activity in Heart Failure. *J Diet Suppl*. 2017;14(4):422–432. doi:10.1080/19390211.2016.1267059.

24. Benmalek Y, Yahia OA, Belkebir A, Fardeau ML. Anti-microbial and anti-oxidant activities of *Illicium verum*, *Crataegus oxyacantha* ssp *monogyna* and *Allium cepa* red and white varieties. *Bioengineered*. 2013;4(4):244–248. doi:10.4161/bioe.24435.

25. Bkaily G, Jazsar A, Normand A, Simon Y, Al-Khoury J, Jacques D. Taurine and cardiac disease: state of the art and perspectives. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020;98(2):67–73. doi:10.1139/cjpp-2019-0313.

26. Brixius K, Willms S, Napp A, et al. *Crataegus* special extract WS 1442 induces an endothelium-dependent, NO-mediated vasorelaxation via eNOS-phosphorylation at serine 1177. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2006;20(3):177–184. doi:10.1007/s10557-006-8723-7.

27. Costa R, Occhiuto F, Circosta C. Comparison of young shoots, leaves and flowers of *Crataegus oxyacantha* for cardiovascular activity. III. Protective effect on isolated rat heart against arrhythmia-inducing agents and in reperfusion arrhythmias. *Plantas Med Phytother*. 1986;20(1):115–128.

28. Degenring FH, Suter A, Weber M, Saller R. A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh *Crataegus* berries (*Crataegisan*) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. *Phytomedicine*. 2003;10(5):363–369. doi:10.1078/0944-7113-00312.

29. Dong Y, Liao J, Yao K, Jiang W, Wang J. Application of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Atrial Fibrillation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:1381732. doi:10.1155/2017/1381732.

30. El Idrissi A. Taurine Regulation of Neuroendocrine Function. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1155:977–985. doi:10.1007/978-981-13-8023-5\_81.

31. European Medicines Agency (EMA); Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Leonurus cardiaca* L., herba. London: EMA; 2010. 35 p.

32. Ginguay A, De Bandt JP, Cynober L. Indications and contraindications for infusing specific amino acids (leucine, glutamine, arginine, citrulline, and taurine) in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(2):161–169. doi:10.1097/MCO.0000000000000255.

33. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(10):1189–1206. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.064.

34. Hellenbrecht D, Saller R, Ruckbeil C, Buhning M. Randomized placebo-controlled study with *Crataegus* on exercise tests and challenge by catecholamines in healthy subject. *Eur J Pharmacol*. 1990;183(2):525–526. doi:10.1016/0014-2999(90)93428-S.

35. Ito T, Yoshikawa N, Inui T, Miyazaki N, Schaffer SW, Azuma J. Tissue depletion of taurine accelerates skeletal muscle senescence and leads to early death in mice. *PLoS One*. 2014;9(9):e107409. doi:10.1371/journal.pone.0107409.

36. Ito T, Yoshikawa N, Schaffer SW, Azuma J. Tissue taurine depletion alters metabolic response to exercise and reduces running capacity in mice. *J Amino Acids*. 2014;2014:964680. doi:10.1155/2014/964680.

37. Jakaria M, Azam S, Haque ME, et al. Taurine and its analogs in neurological disorders: Focus on therapeutic poten-

tial and molecular mechanisms. *Redox Biol*. 2019;24:101223. doi:10.1016/j.redox.2019.101223.

38. Jayalakshmi R, Thirupurasundari CJ, Devaraj SN. Pretreatment with alcoholic extract of *Crataegus oxyacantha* (AEC) activates mitochondrial protection during isoproterenol - induced myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem*. 2006;292(1-2):59–67. doi:10.1007/s11010-006-9218-3.

39. Kim SH, Kang KW, Kim KW, Kim ND. Procyanidins in *crataegus* extract evoke endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta. *Life Sci*. 2000;67(2):121–131. doi:10.1016/s0024-3205(00)00608-1.

40. Liobikas J, Majiene D, Trumbeckaitė S, et al. Uncoupling and antioxidant effects of ursolic acid in isolated rat heart mitochondria. *J Nat Prod*. 2011;74(7):1640–1644. doi:10.1021/np200060p.

41. Orhan IE. Phytochemical and Pharmacological Activity Profile of *Crataegus oxyacantha* L. (Hawthorn) – A Cardiotonic Herb. *Curr Med Chem*. 2018;25(37):4854–4865. doi:10.2174/0929867323666160919095519.

42. Ritter M, Melichar K, Strahler S, et al. Cardiac and electrophysiological effects of primary and refined extracts from *Leonurus cardiaca* L. (Ph.Eur.). *Planta Med*. 2010;76(6):572–582. doi:10.1055/s-0029-1240602.

43. Schaffer S, Kim HW. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018;26(3):225–241. doi:10.4062/biomolther.2017.251.

44. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG, Demchenko DV, Shikh EV. Effect of *Leonurus cardiaca* oil extract in patients with arterial hypertension accompanied by anxiety and sleep disorders. *Phytother Res*. 2011;25(4):540–543. doi:10.1002/ptr.3292.

45. Sidime F, El Idrissi A. Taurine Regulation of Peripheral Hemodynamics. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1155:173–182. doi:10.1007/978-981-13-8023-5\_16.

46. Sokół-Łętowska A, Oszmianski J, Wojdyło A. Antioxidant activity of the phenolic compounds of hawthorn, pine and skullcap. *Food Chem*. 2007;103:853–859.

47. Sun Q, Wang B, Li Y, et al. Taurine Supplementation Lowers Blood Pressure and Improves Vascular Function in Prehypertension: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hypertension*. 2016;67(3):541–549. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06624.

48. Tassell MC, Kingston R, Gilroy D, Lehane M, Furey A. Hawthorn (*Crataegus* spp.) in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacogn Rev*. 2010;4(7):32–41. doi:10.4103/0973-7847.65324.

49. Wang J, Xiong X, Feng B. Effect of *crataegus* usage in cardiovascular disease prevention: an evidence-based approach. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:149363. doi:10.1155/2013/149363.

50. Wojtyniak K, Szymański M, Matławska I. *Leonurus cardiaca* L. (motherwort): a review of its phytochemistry and pharmacology. *Phytother Res*. 2013;27(8):1115–1120. doi:10.1002/ptr.4850.

51. Wu GF, Ren S, Tang RY, et al. Antidepressant effect of taurine in chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Sci Rep*. 2017;7(1):4989. doi:10.1038/s41598-017-05051-3.

52. Xie X, Zhang Z, Wang X, et al. Stachydrine protects eNOS uncoupling and ameliorates endothelial dysfunction induced by homocysteine. *Mol Med*. 2018;24(1):10. doi:10.1186/s10020-018-0010-0.

53. Xie YZ, Zhang XJ, Zhang C, Yang Y, He JN, Chen YX. Protective effects of leonurine against ischemic stroke in mice by activating nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25(9):1006–1017. doi:10.1111/cns.13146.

54. Ziyatdinova G, Kozlova E, Morozova E, Budnikov H. Chronocoulometric method for the evaluation of antioxidant capacity of medicinal plant tinctures. *Analytical Methods*. 2018;10(41):4995–5003. doi:10.1039/C8AY01907J.

Отримано/Received 14.01.2020

Рецензовано/Revised 25.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.01.2020 ■

## Information about authors

A.E. Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexabatur@i.ua; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

T. Borysova, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

L. Badogina, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

O.A. Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Абатуров А.Е., Борисова Т.П., Никулина А.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

## Медикаментозная терапия вегетативной дисфункции у детей

**Резюме.** В литературном обзоре даны общие представления о расстройствах вегетативной нервной системы, или вегетативной дисфункции, в детском возрасте. Синдром вегетативной дисфункции представляет собой одну из самых распространенных патологий среди популяции детей, которая встречается у каждого третьего ребенка, а у 17–20 % детей со временем может стать основой развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, бронхиальной астмы, частых респираторных инфекций. Поздняя диагностика и неадекватное лечение вегетативной дисфункции могут привести к значительному снижению качества жизни и развитию нервно-психических и соматических заболеваний. Лечение синдрома вегетативной дисфункции требует комплексного и индивидуального подхода в каждом конкретном случае. Применение растительных препаратов является одним из эффективных и безопасных методов медикаментозной терапии вегетативной дисфункции у детей и подростков. Множество клинических исследований с использованием фитопрепарата, в состав которого входят таурин, густой экстракт пустырника (*Leonurus cardiaca*), густой экстракт плодов боярышника (*Crataegus oxyacantha* L.), при лечении вегетативной дисфунк-

ции у детей показали достаточную эффективность и безопасность его применения. Влияние терапии вегетативной дисфункции у детей препаратом, в состав которого входят таурин, густой экстракт пустырника (*Leonurus cardiaca*), густой экстракт плодов боярышника (*Crataegus oxyacantha* L.), на состояние сердечно-сосудистой системы характеризуется: нормализацией частоты сердечных сокращений, систолического, диастолического и среднего артериального давления, нормализацией циркадного ритма (увеличением числа детей с нормальным циркадным типом артериального давления — *dippers*), уменьшением вероятности возникновения непароксизмальной тахикардии, восстановлением возбудимости водителя ритма, снижением проявления синдрома ранней реполяризации желудочков. Таким образом, фитопрепарат в состав которого входят таурин, густой экстракт пустырника (*Leonurus cardiaca*), густой экстракт плодов боярышника (*Crataegus oxyacantha* L.), можно считать препаратом первичного выбора при лечении синдрома вегетативной дисфункции, который сопровождается склонностью к развитию артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** вегетативная дисфункция; дети; лечение

A.E. Abatur, T.P. Borisova, A.A. Nikulina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

## Drug therapy of autonomic dysfunction in children

**Abstract.** The literature review gives general ideas about disorders of the autonomic nervous system, or autonomic dysfunction, in childhood. Autonomic dysfunction syndrome is one of the most common pathologies among the child population, which occurs in every third child, and in 17–20 % of children over the course of age can become the basis for the development of arterial hypertension, coronary heart disease, bronchial asthma, and frequent respiratory infections. Late diagnosis and inadequate treatment of autonomic dysfunction can lead to a significant decrease in the quality of life and the development of neuropsychiatric and somatic diseases. Treatment of autonomic dysfunction syndrome requires an integrated and individual approach in each case. The use of herbal preparations is one of the effective and safe methods of drug treatment for autonomic dysfunction in children and adolescents. Many clinical trials using a phytopreparation that contains taurine, a thick extract of motherwort (*Leonurus cardiaca*), a thick extract of hawthorn fruit (*Crataegus oxyacantha* L.) for the treatment of autonomic dysfunc-

tion in children have shown a sufficient efficacy and safety of its use. The effect of therapy for autonomic dysfunction in children with the drug, which includes taurine, a thick extract of motherwort (*Leonurus cardiaca*), a thick extract of hawthorn fruit (*Crataegus oxyacantha* L.), on the state of the cardiovascular system is characterized by: normalization of heart rate, systolic, diastolic and average blood pressure, normalization of the circadian rhythm (an increase in the number of children with a normal circadian type of blood pressure — *dippers*), a decrease in the risk of non-paroxysmal tachycardia, restoration of the pacemaker's excitability, reduction of the manifestation of the syndrome of early ventricular repolarization. Thus, a phytopreparation that contains taurine, a thick motherwort extract (*Leonurus cardiaca*), a thick extract of hawthorn fruit (*Crataegus oxyacantha* L.) can be considered the drug of primary choice in the treatment of autonomic dysfunction syndrome, which is accompanied by a tendency to develop hypertension.

**Keywords:** autonomic dysfunction; children; treatment